

**Research Article**

**ACCELERATION OF DISSOLUTION RATE OF ANDROGRAPHOLIDE  
FROM SAMBILOTO (*Andrographis paniculata* Nees Burn t)  
BY SOLID DISPERSIONS USING PVP K-30**

Lucia Hendriati\*, Teguh Widodo

\*Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala  
Jl. Dinoyo 42 – 44 Surabaya 60265 Indonesia  
E mail: luciahendriati@gmail.com

**ABSTRACT**

**Introduction:** Andrographolide is an active compound from *Andrographis paniculata* which is very potent as an antihyperglycemic agent. Andrographolide crystal has very low solubility in water. This properties inhibited oral dissolution dan reduce absorbtion rate of andrographolide. **Objective:** The aim of this study was to enhance dissolution of andrographolide by dispersion solid using PVP K-30. **Methods:** Three weight ratio of andrographolide to PVP K-30 being used are 1:1, 1:2, and 1:5. Physical mixture were made in equivalent weight ratio. **Results:** Solid dispersion characterized by dissolution in phosphat buffer pH 7,4 and different thermal analysis. Based on thermogram, there was an altering of andrographolide form, from crystalline to amorphous state. **Conclusion:** Compared with physical mixture, the solid dispersion give the higher dissolution rate of the drug, and the proportion 1:2 give the better result.

**Key words :** andrographolide, PVP K-30, solid dispersion, dissolution rate

Research Article

**PERCEPATAN LAJU DISOLUSI ANDROGRAFOLID DARI  
SAMBILOTO (*Andrographis paniculata* Burn t Nees)  
DENGAN METODE DISPERSI SOLID  
MENGUNAKAN PVP K-30**

*Lucia Hendriati\*, Teguh Widodo*

*\*Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala*

*Jl. Dinoyo 42 – 44 Surabaya 60265 Indonesia*

*E mail: luciahendriati@gmail.com*

**ABSTRAK**

**Pendahuluan:** Andrografolid merupakan senyawa aktif sambiloto (*Andrographis paniculata*) yang sangat poten sebagai bahan antihiperlikemia. Kristal andrografolid memiliki kelarutan rendah dalam air. Sifat tersebut menghambat disolusi andrografolid yang diunakan secara per oral sehingga akan menurunkan kecepatan absorpsi andrografolid. **Tujuan:** penelitian ini adalah meningkatkan disolusi andrografolid melalui pembentukan dispersi solid menggunakan PVP K-30. **Metode:** Dispersi solid dengan tiga perbandingan andrografolid: PVP 1:1, 1:2, dan 1:5. Campuran fisis andrografolid dan PVP K-30 juga dibuat pada perbandingan yang sama. Karakterisasi dispersi solid meliputi analisa thermal dan disolusi dalam dapar fosfat pH 7,4. **Hasil:** Berdasar termogram, terdapat perubahan bentuk andrografolid dari bentuk kristal menjadi amorf. **Simpulan:** Dibandingkan dengan campuran fisis, dispersi solid memberikan kecepatan disolusi yang lebih tinggi dengan perbandingan 1: 2 memberikan hasil terbaik.

**Kata kunci :** andrografolid, PVP K-30, dispersi solid, kecepatan disolusi

**PENDAHULUAN**

Salah satu penyakit degeneratif yang meningkat prevalensinya di Indonesia saat ini adalah penyakit diabetes. Pada tahun 2000, Indonesia berada pada peringkat ke-4 dunia dengan jumlah penderita 8,4 juta orang dan diperkirakan pada tahun 2030 jumlah penderita meningkat menjadi 21,3 juta.<sup>1-3</sup> Penderita diabetes harus mengontrol kadar gula dalam darah dengan konsumsi obat secara rutin, pengaturan pola makan dan gaya hidup.

Sambiloto (*Andrographis paniculata*) secara tradisional dikenal memiliki berbagai macam khasiat farmakologi, antara lain sebagai antidiabetes. Andrografolid adalah metabolit aktif dan terbesar dari herba sambiloto (*Andrographis paniculata*). Senyawa andrografolid ini antara lain berkhasiat sebagai antidiabetes dengan mekanisme meningkatkan kadar b-endorphin dalam plasma dan menurunkan glukoneogenesis<sup>4</sup>, sehingga merupakan senyawa yang sangat poten untuk diformulasikan dalam bentuk sediaan per oral sebagai alternatif anti diabetes dari bahan alam.

## Research Article

Kristal andrografolid bersifat sukar larut dalam air tetapi larut dalam pelarut semi polar. Sifat fisika kimia ini akan mempengaruhi laju disolusi dari andrografolid dan pada akhirnya mempengaruhi absorpsi menuju sirkulasi sistemik.

Obat dengan rute penggunaan per oral misalnya tablet, kapsul, suspensi harus terlepas lebih dahulu dari sediaan dan terlarut dalam cairan gastrointestinal sebelum terabsorpsi. Bioavailabilitas dari obat yang sukar larut dalam air dibatasi oleh kelarutan dalam air, sehingga *rate limiting step* bagi senyawa yang sukar larut dalam air adalah kecepatan disolusi. Salah satu pendekatan yang dapat digunakan untuk meningkatkan laju disolusi dari senyawa yang sukar larut dalam air adalah dengan pembentukan dispersi solid dengan polimer yang meningkatkan kelarutan dalam air, misalnya PVP K-30. Pada proses dispersi solid, ukuran partikel bahan obat akan diperkecil sehingga dapat meningkatkan laju disolusi. Dispersi solid dapat diperoleh dengan metode peleburan, pelarutan atau peleburan-pelarutan.<sup>3</sup>

Penelitian ini meliputi praformulasi, upaya percepatan laju disolusi dari andrografolid melalui pembentukan dispersi solid andrografolid-PVP K-30 dengan metode pelarutan sehingga dalam formulasi sediaan per oral masalah kelarutan dari andrografolid dapat diatasi.

## METODE

### Bahan dan alat penelitian

Bahan yang digunakan yaitu sambiloto (*Andrographis paniculata*), aseton, toluene, metanol, PVP K-30, plat pra lapis silica gel GF 254. Alat yang digunakan adalah alat uji disolusi (Erweka DT-70), *TLC Scanner* (Camag), oven vakum, *Differential Thermal Analysis* (Mettler Toledo FP 99A), *Fourier Transform-Infra Red* (Jasco).

### Tahapan penelitian

#### Isolasi andrografolid dari sambiloto (*Andrographis paniculata*)

Isolasi andrografolid dari *Andrographis paniculata* dengan cara sokletasi dalam aseton, kemudian dikeringkan dengan penguap vakum putar. Ekstrak dicuci dengan toluen untuk memisahkan klorofil, kemudian direkristalisasi dengan metanol dingin. Kristal diuji kualitatif dengan pembanding andrografolid *p.a* standard meliputi kromatografi lapis tipis menggunakan fasa diam silica gel F 254 dengan fasa gerak kloroform:metanol 8:2, uji titik lebur kristal dan spektra infra merah.<sup>6</sup>

## Research Article

### Preparasi dispersi solida andrografolid dalam PVP K-30

Sistem dispersi dibuat dengan metode pelarutan dengan jumlah PVP K-30 sesuai perbandingan 1:1, 1:2, 1:5. Kristal andrografolid dan PVP K-30 dilarutkan dalam aseton pada suhu 40-50 °C. Larutan yang dihasilkan diuapkan pada oven vakum pada suhu lebih kurang 50 °C selama 4 jam. Padatan yang dihasilkan dikerok dan digerus, kemudian dilewatkan ayakan no. mesh 100 dan disimpan dalam desikator.

### Preparasi campuran fisis andrografolid-PVP K-30

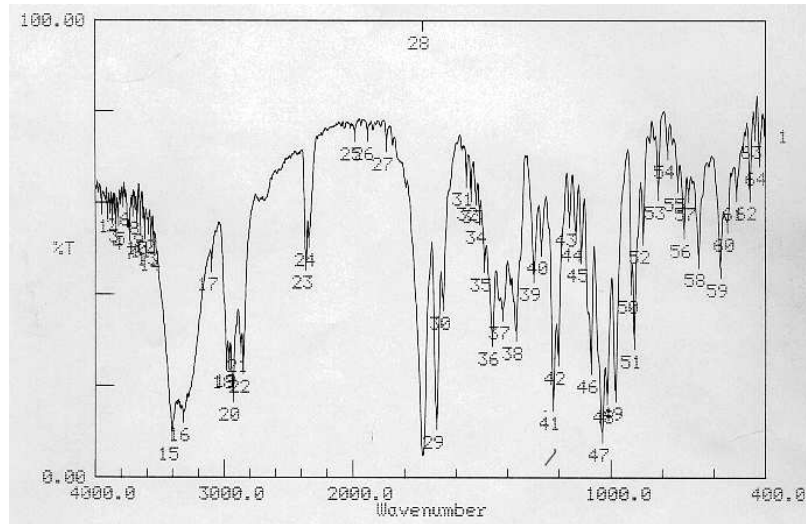
Andrografolid ditambahkan PVP K-30 dengan perbandingan 1:1, 1:2, 1:5 digerus homogen kemudian diayak no. mesh 100, kemudian disimpan dalam desikator.

### *Differential Thermal Analysis*

Pola thermogram dari bentuk kristal, campuran fisis dan dispersi solid andrografolid-PVP K-30 berbagai perbandingan ditentukan dengan menggunakan *differential thermal analysis* dengan kecepatan pemanasan 5° per menit.

### Uji Disolusi

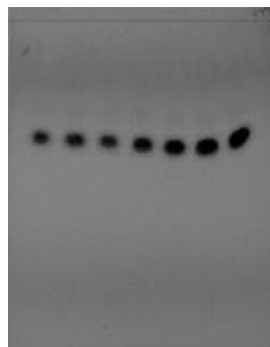
Laju disolusi dispersi solida andrografolid-PVP K-30 dan campuran fisisnya ditentukan dengan alat uji disolusi tipe II pada dapar fosfat pH 7,4 pada suhu  $37 \pm 0,5$  °C dengan kecepatan pengadukan 100 rpm. Pada interval waktu 0, 5, 10,15, 30, 45, 60, 90 dan 120 menit diambil cuplikan sebanyak 5 ml dan ditentukan kadarnya dengan TLC Scanner, menggunakan fasa diam silika gel GF 254 dan fasa gerak kloroform : methanol = 8 : 2.

**Research Article****HASIL****Spektra infra merah andrografolid hasil isolasi**

Gambar 1. Spektra infra merah andrografolid

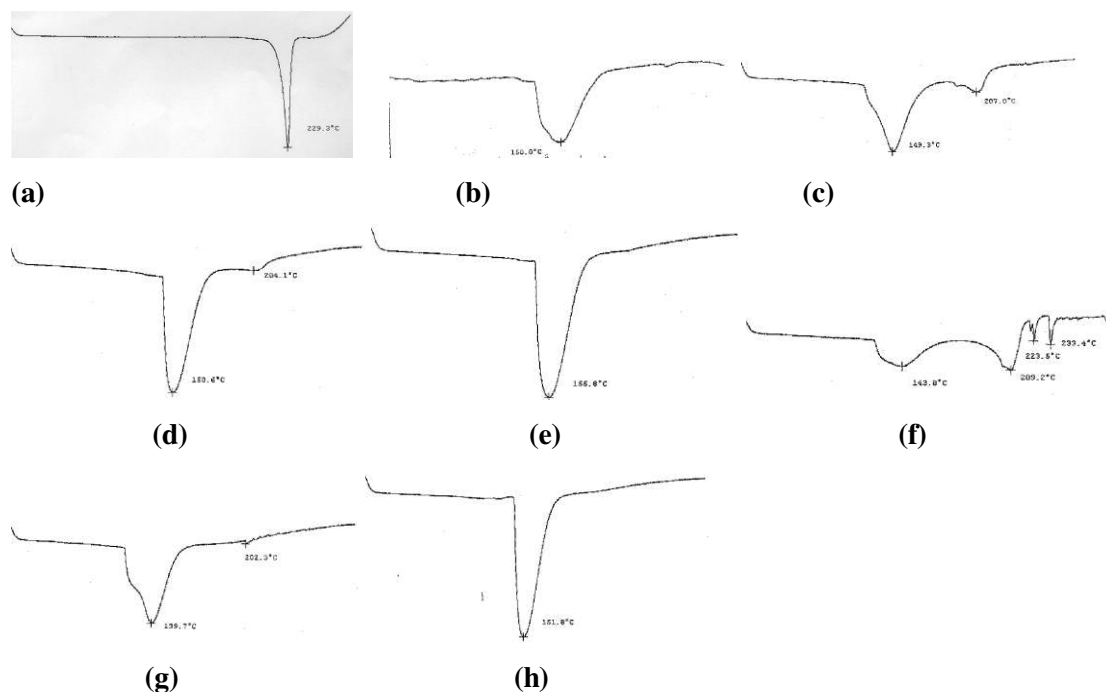
**Pembuatan campuran fisis dan dispersi solida andrografolid dalam PVP K-30**

Sistem biner (campuran fisis dan dispersi solid) dibuat dengan perbandingan 1:1, 1:2, 1:5 masing-masing mengandung andrografolid 350 mg. Rendemen yang diperoleh untuk campuran fisis antara 95 – 98%, untuk dispersi solid antara 80 – 88%.

**Kromatografi lapis tipis**

Gambar 2. Kromatografi lapis tipis andrografolid, campuran fisis, dispersi solid. Berturut-turut merupakan bercak dari andrografolid, campuran fisis 1:1, campuran fisis 1:2, campuran fisis 1:5, dispersi solid 1:1, dispersi solid 1:2, dispersi solid 1:5.

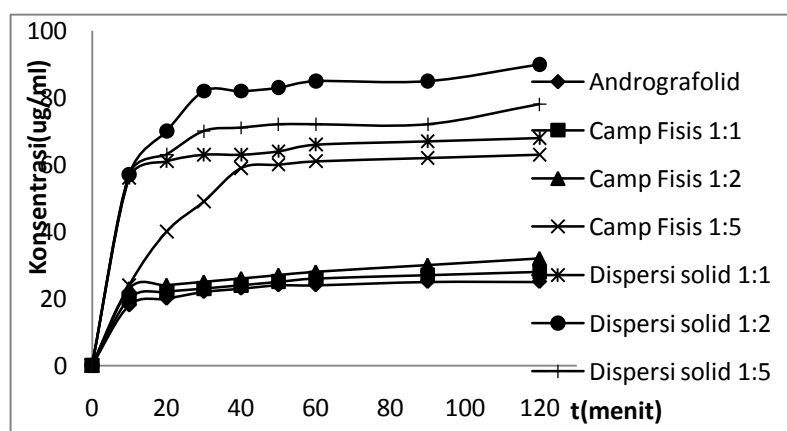
## Research Article

Karakterisasi sistem biner dengan *Differential Thermal Analysis*

**Gambar 3.** Thermogram (a)andrografolid, (b)PVP K-30, (c)campuran fisis (1:1), (d)campuran fisis (1:2), (e)campuran fisis (1:5), (f)dispersi solid (1:1), (g)dispersi solid (1:2), (h) dispersi solid (1:5)

## Penetapan laju disolusi dari campuran fisis dan dispersi solid andrografolid – PVP K-30

Hasil uji disolusi dari andrografolid, campuran fisis dan dispersi solid dapat dilihat pada tabel 1 dan gambar 4.



**Gambar 4.** Profil disolusi andrografolid, campuran fisis, dan dispersi solid

## Research Article

**Tabel 1. Efisiensi Disolusi dan Rasio Andrografolid Terdisolusi dalam Sistem Biner Andrografolid-PVP K-30**

Komposisi	%ED	Rasio andrografolid terdisolusi
Andrografolid	13,86 $\pm$ 0,31	-
Campuran fisis 1:1	16,56 $\pm$ 1,10	127
Campuran fisis 1:2	19,74 $\pm$ 0,13	149
Campuran fisis 1:5	36,76 $\pm$ 1,06	281
Dispersi solid 1:1	46,11 $\pm$ 0,21	350
Dispersi solid 1:2	50,84 $\pm$ 0,12	386
Dispersi solid 1:5	45,46 $\pm$ 0,13	346

**Tabel 2. Laju Disolusi Andrografolid dalam Sistem Biner**

Komposisi	Laju Disolusi ( $\mu\text{g/ml/menit}$ )
Andrografolid	0,68 $\pm$ 0,05
Campuran fisis 1:1	0,71 $\pm$ 0,08
Campuran fisis 1:2	0,76 $\pm$ 0,07
Campuran fisis 1:5	1,63 $\pm$ 0,11
Dispersi solid 1:1	1,94 $\pm$ 0,05
Dispersi solid 1:2	2,59 $\pm$ 0,12
Dispersi solid 1:5	2,16 $\pm$ 0,09

**DISKUSI**

Andrografolid hasil isolasi diuji secara kualitatif untuk mengetahui tingkat kemurnian isolat. Berdasarkan hasil spektra infra merah yang disajikan pada Gambar 1, dapat dilihat adanya gugus -OH ( 3566,70 – 3315,93), lakton (1728,37), ikatan rangkap (1674,0) yang merupakan senyawa penyusun dari kristal andrografolid<sup>7</sup>. Hasil kromatografi lapis tipis dengan eluen kloroform:metanol 8:2 menunjukkan noda tunggal dengan harga Rf 0,63 yang merupakan harga Rf andrografolid<sup>6</sup>. Hasil pemeriksaan titik lebur menunjukkan senyawa melebur pada suhu 229 – 230 °C sesuai dengan kristal andrografolid yang memiliki suhu lebur 229-231°C.<sup>7</sup> Kristal hasil isolasi yang telah diuji kemurniannya secara kualitatif tersebut selanjutnya digunakan untuk proses pembentukan dispersi solid.

Berdasarkan pemeriksaan kromatografi lapis tipis dispersi solid andrografolid-PVP K30 yang disajikan Gambar 2, tidak tampak adanya noda baru. Hal ini menunjukkan tidak terjadi kompleks antara molekul andrografolid dengan molekul PVP K30 dan tidak ada molekul andrografolid yang terurai selama proses pembuatan dispersi solid.

Pola termogram dari andrografolid, campuran fisis dan dispersi solid dari andrografolid-PVP K-30 dapat dilihat pada gambar 3. Termogram andrografolid menunjukkan bentuk kristal ditandai

## Research Article

dengan adanya puncak endotermik yang tajam. Temperatur titik lebur andrografolid adalah 229,3 °C, sedangkan titik lebur andrografolid pada sistem campuran fisis dan dispersi solid bergeser ke temperatur yang lebih rendah (204-209 °C) dan tidak terbentuk puncak yang tajam, menandakan adanya interaksi antara andrografolid dengan PVP K-30. Pada termogram dispersi solid dan campuran fisis 1:5, puncak PVP K-30 terlihat dominan dan tidak ada puncak endotermis dari andrografolid. Hal ini terjadi karena adanya interaksi antara andrografolid-PVP K-30 yang menurunkan fase kristal dari andrografolid menjadi fase amorfnya sehingga akan meningkatkan laju disolusi.

Profil laju disolusi dari andrografolid, campuran fisis dan dispersi solid andrografolid-PVP K30 dalam berbagai perbandingan dapat dilihat pada gambar 4. Andrografolid murni adalah senyawa yang sukar larut dalam air sehingga menyebabkan laju disolusinya rendah, ditandai dengan laju disolusi hanya 0,68 □g/ml/menit dan efisiensi disolusi sebesar 13,86%. PVP yang ditambahkan dalam campuran fisis merupakan senyawa polimer yang mudah larut dalam air akan meningkatkan proses solubilisasi dan pembasahan terhadap partikel obat. Campuran fisis dengan perbandingan 1:1, 1:2, 1:5 berturut-turut menghasilkan laju disolusi sebesar 0,71, 0,76, dan 1,63 □□g/ml/menit. Semakin besar jumlah PVP K-30 yang ditambahkan semakin meningkatkan laju disolusi karena meningkatnya proses solubilisasi dari kristal andrografolid.

Dispersi solid andrografolid-PVP K-30 memberikan disolusi yang lebih besar dibandingkan campuran fisis, efisiensi disolusi untuk perbandingan 1:1, 1:2, dan 1:5 berturut-turut adalah 46,11%, 50,84% dan 45,46%, dengan laju disolusi 1,94, 2,59 dan 2,16 □g/ml/menit. Berdasar hasil analisa statistik menggunakan Anava terdapat perbedaan bermakna ( $p < 0,1$ ) antara nilai efisiensi disolusi dari andrografolid, campuran fisis dan dispersi solid pada berbagai perbandingan. Andrografolid terdispersi dalam matriks PVP K-30 dalam bentuk molekuler sehingga dengan melarutnya PVP K-30 maka andrografolid akan langsung melarut dalam media disolusi. Dispersi solid dengan perbandingan 1:5 memberikan nilai efisiensi disolusi lebih rendah dibandingkan dispersi solid 1:2. Peningkatan jumlah PVP K-30 hingga 1:5 dalam dispersi solid diduga menyebabkan peningkatan viskositas yang menjadi hambatan melarutnya andrografolid.

## SIMPULAN

1. Sistem dispersi padat andrografolid-PVP K-30 yang dibuat dengan metode pelarutan meningkatkan laju disolusi dari andrografolid.



### Research Article

2. Pada tiga variasi perbandingan dispersi solid andrografolid-PVP K-30, perbandingan 1:2 memberikan efisiensi disolusi dan laju disolusi yang tertinggi. Sistem campuran fisis juga meningkatkan kelarutan andrografolid.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(5): 1047-1053
2. Niranjana A, Tewari SK, Lehri A. Biological activities of *Kalmegh* (*Andrographis paniculata* Nees) and its active principles - A review, *Indian Journal of Natural Product and Resources*, 2010.125-135
3. Reyes BA, Bautista ND, Tanquilut NC, Anunciado RV, Leung AB, Sanchez GC, et al. Anti-diabetic potentials of *Momordica charantia* and *Andrographis paniculata* and their effects on estrous cyclicity of alloxan-induced diabetic rats, *J Ethnopharmacol* 105, 2006., 196-200
4. Yu B C, Hung CR, Chen WC, Cheng JT. Antihyperglycemic effect of andrographolide in streptozotocin-induced diabetic rats, *Planta Med* 69, 2003.1075-1079
5. Habib MJ, Venkataram S, Hussain M.D. Fundamentals of Solid Dispersion, in *Pharmaceutical Solid Dispersion Technology*, Habib.M.J (ed), Technomic Publishing Company, Pennsylvania, USA. 2001
6. Hendriati L. Metode penetapan kadar andrografolid dalam kapsul sambiloto (*Andrographis paniculata*), *Seminar Nasional Universitas Sanata Dharma* 28 Juni 2004.
7. Lomlim L, Jirayupong N, Plubrukarn A. Heat-Accelerated Degradation of Solid State Andrografolid in : *Chem Pharm Bull*. 2003;51(1) 25 – 26